

MINISTERIO DE INDUSTRIA  
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

**CONCEDIDA****PATENTE DE INVENCION**

ES

11

21

23

NUMERO  
**402495**

A1

FECHA DE PRESENTACION  
**20 JUN 1977**

PRIMORDIALES: (1) NUMERO			(2) FECHA	(3) PAIS
--			--	--
(4) FECHA DE PUBLICACION	(5) CLASIFICACION INTERNACIONAL <b>C04F</b>	(6) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA ---		
(7) TITULO DE LA INVENCION <b>"Procedimiento de preparacion de amidas y ésteres"</b>				
(8) SOLICITANTE (ES) <b>ANTIBIOTICOS S.A. y GEMA S.A.</b>				
DOMICILIO DEL SOLICITANTE <b>Bravo Murillo, nº 38, MADRID y Balmes, nº 342, BARCELONA, respectivamente</b>				
(9) INVENTOR (ES) <b>D. José Diago Meseguer, D. José Ramón Fernández Lizarbe, D. Antonio Luis Palomo Coll y D. Alvaro Zugaza Bilbao</b>				
(10) TITULAR (ES)				
(11) REPRESENTANTE <b>M. Curell Suñol</b>				

R-3995-6

**20 JUN 1978**

UNE A-4 MOD. 3109

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

UTILICÉSE COMO PRIMERA PAGINA DE LA MEMORIA

P A T E N T E   D E   I N V E N C I O N

por VEINTE años

- solicitada en España a favor de ANTIBIÓTICOS, S.A. y GEMA, S.A., ambas entidades españolas, domiciliadas en
5. Bravo Murillo nº 38, MADRID, y Balmes nº 348, BARCELONA, respectivamente, por "Procedimiento de preparación de amidas y ésteres". - - - - -

MEMORIA DESCRIPTIVA

- La presente invención se contrae, conforme se
10. indica en su enunciado, a un procedimiento de preparación de amidas y ésteres, especialmente apropiado para la obtención de penicilinas y cefalosporinas, que consiste en hacer reaccionar una N,N'-bis-(3-oxazolidinil-2-ona) halógeno fosforamida ó N,N'-bis-(3-oxazolidinil-2-ona) azido-
15. fosforamida, también denominadas como derivadas de fosforicodiamidas y abreviadamente Hal-SPO y N<sub>3</sub>-SPO, respectivamente, con un ácido carboxílico y seguidamente con una amina o un alcohol, todos ellos compuestos alifáticos, aromáticos, cíclicos, alcanoaromáticos, heterocíclicos o

P A T E N T E   D E   I N V E N C I O N

por VEINTE años

- solicitada en España a favor de ANTIBIÓTICOS, S.A. y GEMA, S.A., ambas entidades españolas, domiciliadas en
5. Bravo Murillo nº 38, MADRID, y Balma nº 348, BARCELONA, respectivamente, por "Procedimiento de preparación de amidas y ésteres". - - - - -

MEMORIA DESCRIPTIVA

- La presente invención se contrae, conforme se
10. indica en su enunciado, a un procedimiento de preparación de amidas y ésteres, especialmente apropiado para la obtención de penicilinas y cefalosporinas, que consiste en hacer reaccionar una N,N'-bis-(3-oxazolidinil-2-ona) halógeno fosforamida ó N,N'-bis-(3-oxazolidinil-2-ona) azido-
15. fosforamida, también denominadas como derivadas de fosforicodiamidas y abreviadamente Hal-SPO y N<sub>3</sub>-SPO, respectivamente, con un ácido carboxílico y seguidamente con una amina o un alcohol, todos ellos compuestos alifáticos, aromáticos, cíclicos, alcancaramáticos, heterocíclicos o

- 2 -

heterocíclicos, pudiendo estar substituidos con grupos funcionales tales como el hidroxilo, nitro, metoxi, carboniéster, carboxiamido, ciano, tiol, halógenos, amino y, en general, funciones usuales en los compuestos químicos.

5. El estado prioritario de la técnica para la preparación de amidas y ésteres mediante un proceso de acilación a través de formas activas de ácidos carboxílicos, muestra que la formación de cloruros utilizando cloruro de tionilo es uno de los métodos más extendidos. Sin embargo, se han probado y descrito numerosas dificultades, como la ineficacia y bajos rendimientos cuando se usan compuestos carboxílicos fuertes o impedidos estéricamente; también con frecuencia se producen reacciones secundarias indeseables que originan sustancias con un elevado contenido de azufre y derivados de cloruro de sulfenilo (Edit. Saul Patai; The Chemistry of Acylhalides, Inter. Publis. New York 1972, págs. 36-40). - - - - -
- 10.
- 15.

20. Con los ácidos fuertes se producen mezclas de anhídrido de proporción variable, circunstancia que obliga en general a un tratamiento de destilación y purificación con una importante disminución del rendimiento. - - - - -

Otros productos son muy inestables y no es posible lograrlos en estado puro, debiendo ser usado como producto bruto de la reacción (Doyle y colab.; J. Chem. Soc.;

- 3 -

493, 1963); algunos presentan riesgos de explosión como los azidoácidos (Sjöberg y colab.; Act. Chem. Scand., 19, 285, 1966), los tetrazolilderivados, los polinitro compuestos y que es general en los productos con elevado contenido de nitrógeno. - - - - -

5.

Los anhídridos mixtos, según demostraron Emery y Gold (J. Chem. Soc.; 1443, 1447 y 1455, 1950), causan mezclas de amidas, siendo la reacción influenciada por el solvente, y los etoxifórmicos dan lugar a etoxipenicilinas (Doyle y colab.; J. Chem. Soc., 1452, 1962) y a uretanos (Sjöberg y colab.; Acta Chem. Scand. 19, 285, 1966); asimismo pueden producir derivados inertes, ésteres, descarboxilación y racemización (Palomo y Torrens; Afinidad, 28, 290-95, 1971). - - - - -

10.

15.

Las azidas fallaron como agentes acilantes, sin lograrse introducir algunas cadenas laterales, como asimismo otros reactivos usuales en penicilinas (Schröder y Lübke; The Peptide Synthesis, Academic Press, New York 1965, págs. 76-13 Doyle y colab.). - - - - -

20.

Staab y Rohr (Newer Methods of Preparative Organic Chemistry, Academic Press, New York 1967, V 5 pág. 61-108) describen el uso de azolidas derivadas del N,N'-carbonilimidazol, donde se produce un equilibrio que es preciso des-

- 4 -

- plazar mediante cloruro de hidrógeno, cuyo exceso es perjudicial en el proceso de acilación, en particular con aminas de estructuras sensibles a este ácido (ácidos 6-aminopenicilánicos y 7-aminocefalosporánicos), siendo, además, peligroso un exceso del carbonilimidazol por la facilidad con que produce una reacción aminolítica originando derivados de la urea como impurezas en el producto deseado. - - - - -
- 5.

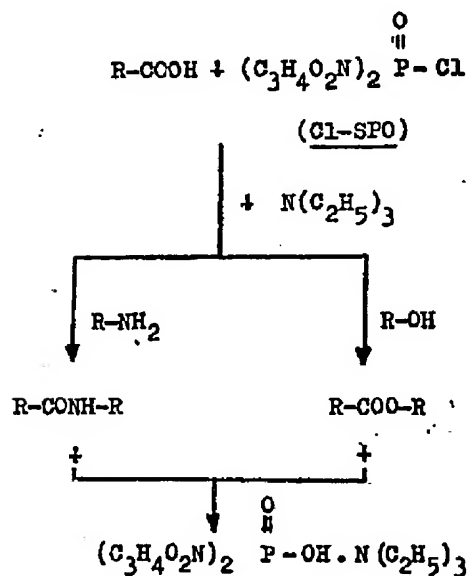
- Es conocido, también, que la dicitolohexilcarbodiimiza y reactivos similares forma con los ácidos acilureas y acilpseudoureas estables, parcial racemización que es muy intensa en las oxazolinas. - - - - -
- 10.

- Con todos los reactivos conocidos, incluyendo los clorofosfitos y diclorofosfitos de alquilo o fenilo, como los productos de reacción de fosfinas con halógenos, no ha sido posible desarrollar un método experimental fundado en un sistema de reacción de dos etapas en una operación, que permite desarrollar un nuevo proceso simplificando la tecnología de preparación de amidas y ésteres. Esta alternativa, como la ventaja de no presentar reacciones secundarias ni las limitaciones anteriormente expuestas y otras numerosas descritas en la literatura, se ha logrado con el uso de una N,N'-bis-(3-oxazolidinil-2-ona) fosforicodiamida substituida.
- 15.
- 20.

El proceso de preparación de amidas y ésteres, se

- 5 -

- representa por la reacción global del siguiente esquema I, donde R puede ser un grupo seleccionado entre un resto alifático, cíclico, aromático, alcanoaromático, heterocíclico o heterobifcíclico que puede estar sustituido, siendo además en el caso de los alcoholes, un compuesto benéfico, ftalídico, fenacílico, triclorotílico, o un hemiéster de un gemdihidroxilo; en lugar de la trietilamina (TEA) pueden ser utilizadas otras bases orgánicas terciarias con el fin de neutralizar el ácido fosfocodiamido que se libera. --

ESQUEMA I

- 6 -

La nueva técnica que se describe presenta tres alternativas para proceder a la preparación del compuesto deseado, a saber: - - - - -

5. a) Se efectúa primero la combinación entre la N,N'-bis-(3-oxazolidinil-2-ona) clorofosforicodiamina (Cl-SPO) y la sal de trietilamina de un ácido carboxílico, para obtener una solución del ácido activado, en este caso una N,N'-bis-(3-oxazolidinil-2-ona) aciloxifosforicodiamida y a continuación se adiciona una amina o
10. un alcohol. - - - - -
- b) La combinación se realiza en primer lugar con Cl-SPO y la amina o el alcohol para obtener respectivamente un N,N'-bis-(3-oxazolidinil-2-ona)-fosforicotriamida ó N,N'-bis-(3-oxazolidinil-2-ona) alcohifosforicodiamida y seguidamente se adiciona una sal de base orgánica terciaria del ácido carboxílico. - - - - -
- 15.
- c) A la mezcla conjunta de la sal de trietilamina del compuesto carboxílico con la amina o el alcohol, se añade Cl-SPO, constituyendo un sistema de reacción de dos etapas en una operación. - - - - -
- 20.

La elección de una de las tres opciones depende de la naturaleza y substituyentes del ácido carboxílico, la amina y el alcohol. Se describen ejemplos representati-



- 7 -

vos de las tres opciones; sin embargo, y en general, son preferidas las técnicas (a) y (c). En cualquier caso, no se producen ni cloruros de ácido, ni anhídridos de ácido, y tampoco ésteres activos. - - - - -

5. Una de las formas convenientes de conducir el proceso en la práctica, consiste en adicionar una solución de la sal de trietilamina del ácido carboxílico y la amina o alcohol sobre la suspensión de Cl-SPO en cloruro de metileno, enfriado entre -5 y +5°C; la solución resultante se agita controlando la temperatura entre -5 y +20°C y el pH a 5-6 mediante adición de una base orgánica terciaria. El tiempo de reacción se mantiene de 60 a 120 minutos según la temperatura, y luego se procede al aislamiento de la amida o el éster según las técnicas usuales. Otra alternativa consiste en efectuar la mezcla de la sal del ácido carboxílico y Cl-SPO en un solvente orgánico, y después de 15 minutos de agitación se adiciona la amina o el alcohol ajustando el pH de 5-6 por adición de la base orgánica terciaria. - - - - -
- 10.
- 15.

20. Se ha podido comprobar que para el objeto de la invención, no se han hallado limitaciones o excepciones entre la reacción de una sal de un ácido carboxílico y el Cl-SPO, habiéndose mostrado utilizables los siguientes compuestos: 2-tienilacético, 3-tienilacético, cianacético, 4-piridin-mercaptoacético, 1(H)-tetrazolilacético, alfa-

- 8 -

- formiloxifenilacético, alfa-metoxiimino-2-furilacético, trifluorometilmercaptoacético, mandílico, fenilmalonato de monofenilo, fenilmalonato de mono-5-indamilo, alfa-azido-fenilacético, ácido 3(2-clorofenil)-5-metil-isoxazolil-4-
5. -carboxílico, 3(2,6-diclorofenil)-5-metil-isoxazolil-4-carboxílico, 3(2,6-clorofluorofenil)-5-metil-isoxazolil-4-carboxílico, fenilisoxazolilcarboxílico, ciclohexadinil-acético, metoxiacético, 4-metil-1,2,5-oxadiazolil-3-acético, metilmercaptoacético, alfa-sulfofenilacético, 2-tienilmalo-
10. nato de monofenilo, cianometilmercaptoacético, alfa-sulfoisobutoxifenilacético. En general, ácidos con un anillo aromático, tales como fenilo, naftilo, tolilo, xylilo, mesitilo, o bien grupos heterocíclicos con uno o varios heterátomos como el furano, tiofeno, pirrol, pirazol,
15. oxadiazol, tiazol, imidazol, triazol, tiazol, isodiazol, oxazol, isoxazol, tiadiazol, oxatriazol, tetrazol, piridin, piracin, pirimidin, piridacin, benzotiofeno, benzofurano, indol, indazol, benzoimidazol, benzotiazol, benzotiadiazol, benzoxazol, quinolin, isoquinolin, quinoxalin, quinazolin,
20. imidazolidin, entre otros. El resto alifático, aromático, heterocíclico de estos ácidos puede soportar uno o varios substituyentes como, por ejemplo, los halógenos, hidroxis, mercapto, carboxi, alquil, alcohoxi, alquiltio, nitro, sulfo, alquilamino, dialquilamino, ciano, arilcarboniloxi,
25. arilalcanoiloxi. Cuando los substituyentes son hidroxil,

- 9 -

carboxi y amino, éstos llevan un grupo protector que es eliminado aplicando los métodos usuales. - - - - -

5. Bases orgánicas son preferentes las terciarias, que también pueden ser utilizadas en la forma de sales de ácidos débiles como el piválico ó 2-etilhexanoico, de trietilamina, tributilamina, tripropilamina, picolinas, lutidinas, colidinas, quinoleinas, dimetilanilina, dietilanilina; sin embargo, son seleccionadas las de bajo costo industrial y fácil eliminación con el fin de facilitar el aislamiento
10. de la amida o éster puros. - - - - -

15. Compuestos con la función amino, útiles para los fines de la invención, no han presentado limitaciones tanto con las impedidas estéricamente como con las de menor basicidad pertenecientes a la serie aromática; como es de esperar las alifáticas no han revelado ninguna dificultad y en particular son de gran interés las heterobíciclicas como los ácidos 6-aminopenicilánicos (6-APA) y 7-amino-cefalosforánicos (7-ACA). En estos casos, la función carboxilo se halla en la forma de sal de trietilamina, dietilamina, morfina y dicitolohexilamina, o bien como éster silílico, ben-
20. cílico, fenacílico, ftalídico, tricloroetilico y de hemiésteres de gem-hidroxilo de aldehídos, es decir, como gem-diciloxi derivado de aldehídos. - - - - -

Los sustituyentes en C-3' de los ácidos 7-amino-

- 10 -

- cefalosporánicos pueden ser seleccionados entre el grupo de metilo, aciloximetilo, alcohoximetilo, formilo, azidometilo, clorometilo, formilidenalquilamino, 5-tercbutoxicarbonilaminometil-1,3,4-tiadiazolil-2-mercaptometil,
5. 5-aminometil-1,3,4-tiadiazolil-2-mercaptometil, 5(3-metilureidometil)-1,3,4-tiadiazolil-2-mercaptometil, 1-metil-1,2,3,4-tetrazolil-5-mercaptometil carbamoiloximetil alfa-metoxi-p-sulfoxicinamoiloximetil cloro, 1-sulfometiltetrazolil-5-mercaptometil, entre otros grupos similares heterocíclicos como piridiminometil y pirimidiniometil. - - - - -
- 10.

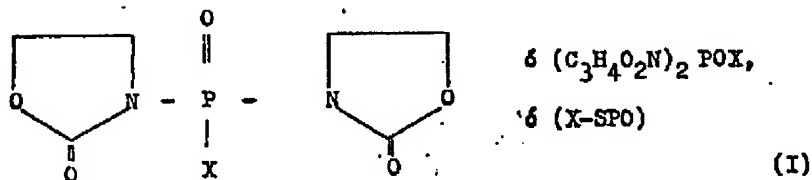
La función amino pueda estar enlazada a un átomo de nitrógeno con o sin substituyente, caso de la hidracina, fenilhidracina y similares, transcurriendo el proceso en idénticas condiciones. - - - - -

15. La combinación mediante Cl-SPO, se conduce en un solvente inerte, que no es crítico para la ejecución del proceso, siendo de particular interés el cloruro de metileno, o mezclas de éste con nitrometano; otros sistemas binarios adecuados son el cloruro de metileno-acetonitrilo y
20. el cloruro de metileno-dimetilformamida. La reacción del Cl-SPO con la sal del ácido orgánico se efectúa entre -5 y 20°C en agitación durante 10 a 30 minutos y a la solución resultante, según (a) se adiciona otra de la amina, que en el caso del ácido 6-aminopenicilánico ó 7-aminosefalosporá-

- 11 -

- nico se utiliza en forma de sal de una base orgánica, compuesto trimetilsilílico o éster derivado. Según (c) la mezcla de la solución de ácido y amina o ácido y alcohol se adiciona con agitación a una suspensión de Cl-SPO en cloruro de metileno manteniendo la reacción durante 60 a 120 minutos. El esquema I representa exactamente esta situación y que siendo R del ácido, la fracción molecular correspondiente al 6-APA (6-aminopenicilánico) 7-ADCA (7-aminodesacetocefalosporánico), 7-ACA (7-aminocefalosporánico) y derivados, a través del alcohol, resultan ésteres; análogamente R de la amina también pueden ser 6-APA, 7-ADCA, 7-ACA y derivados, obteniéndose los acilaminoderivados. - - - - -

- Ahora se ha descubierto que la utilización de una N,N'-bis-(3-oxazolidinil-2-ona)fosforicodiamida de la siguiente fórmula (I) - - - - -



donde X puede ser un elemento seleccionado del grupo de los halógenos y azido, tales como Cl-SPO para el cloro y N<sub>3</sub>-SPO para el azido, ha permitido desarrollar un nuevo proceso de acilación de las funciones amino e hidroxilo sin los incon-

- 12 -

venientes que han revelado los métodos convencionales y rindiendo resultados sorprendentes. - - - - -

- La invención tiene por objeto un procedimiento para la obtención de amidas y ésteres que esencialmente se caracteriza porque un compuesto de fórmula I, ya descrito, se hace reaccionar con la sal de una base terciaria, preferentemente trietilamina, de un ácido carboxílico, en un solvente orgánico en presencia de una amina o de un alcohol, a temperaturas comprendidas entre -5 y +20°C para obtener una amida o un éster. - - - - -
- 5.
- 10.

- Una característica de la invención la constituye el hecho de que una N,N'-bis-(3-oxazolidinil-2-ona)clorofosforicodiamida, se hace reaccionar con un ácido carboxílico alifático, cíclico, aromático, alcenoaromático, heterocíclico o heterobifcíclico como sal de trietilamina y a continuación con una amina o con un alcohol de compuesto alifático, cíclico, aromático, alcenoaromático, heterocíclico o heterobifcíclico, para obtener una amida o un éster. - - - - -
- 15.

- Otra característica de la invención la constituye el hecho de que una N,N'-bis-(3-oxazolidinil-2-ona)clorofosforicodiamina se hace reaccionar con una sal de trietilamina de un ácido carboxílico y a continuación con una sal de una base orgánica, un éster silílico o un éster de un ácido
- 20.

- 13 -

6-aminopenicilánico, 7-aminocefalosporánico, 7-aminodesa-  
cetoxiccefalosporánico o 7-amino, cefem-4-carboxilato-C-3'  
substituido, para obtener una amida. - - - - -

5. Finalmente, otra característica de la invención  
la constituye el hecho de que una N,N'-bis-(3-oxazolidinil-  
-2-ona)clorofosforicodiamina, se hace reaccionar con una sal  
de base orgánica terciaria preferentemente de trietilamina  
de un ácido penicilánico, cefalosporánico o desacetoxicefa-  
losporánico y un alcohol, preferentemente ftalídico o hemi-  
10. éster de gem-dihidroxilo derivado del formaldehído o acetal-  
dehído, para obtener un éster. - - - - -

15. Para facilitar la comprensión de las precedentes  
ideas, se describen seguidamente unos ejemplos de realiza-  
ción de la presente invención, los cuales, dado su carácter  
meramente ilustrativo, deberán considerarse como desprovis-  
tos de todo alcance limitativo respecto a la protección le-  
gal que se solicita. - - - - -

#### EJEMPLO 1

##### Anilida del ácido tienil-2-acético (Vía Cl-SPO)

20. Se suspenden 1,27 g. de Cl-SPO (0,5 cmol) en 10  
ml. de cloruro de metileno y se añade una solución de 0,71 g.  
de ácido tienilacético (0,5 cmol) y 0,7 ml. de trietilamina

- 14 -

- (TEA) (0,5 cmol) en 5 ml. de cloruro de metileno. Se agita en baño de hielo durante 30 minutos y a continuación se añade una solución de 0,5 ml. de anilina (aproximadamente, 0,5 cmol) en 5 ml. de cloruro de metileno. Se agita 2 horas en baño de hielo, añadiendo paulatinamente una solución de 0,7 ml. de TEA (0,5 cmol) en 2 ml. de cloruro de metileno. El pH final es 4,5. Se acidifica hasta pH 1,5. Se separa la fase orgánica y se evapora a sequedad. El residuo se recristaliza en etanol-agua (1:1), para dar cristales en escamas blancas. Una vez filtrado y seco el producto, se obtienen 820 mg. (76%) de anilida. Punto de fusión: 116-117°C. IR: banda de amida a  $1.660\text{ cm}^{-1}$ .
- 5.
- 10.

#### EJEMPLO 2

##### Anilida del ácido 1-(1H)-tetrazolilacético (Vía Cl-SPO)

15. Siguiendo el ejemplo 1 y substituyendo el ácido tienil-2-acético por el ácido 1-(1H)-tetrazolilacético se obtienen 0,765 g. (rendimiento 75%) de anilida. Punto de fusión: 192°C. IR: banda de amida a  $1.685\text{ cm}^{-1}$ . - - - - -

#### EJEMPLO 3

20. Anilida del ácido benzoico (Vía Cl-SPO)

Siguiendo el ejemplo 1 y substituyendo el ácido tienil-2-acético por el ácido benzoico se obtienen 0,7 g.



## II

- 15 -

(rendimiento 71%). Punto de fusión: 162-164°C. - - - - -

EJEMPLO 4Anilida del ácido 1-(1H)-tetrazolilacético (Vía Cl-SPO)

- Se suspenden 1,28 g. (1 cmol) del ácido 1-(1H)-  
5. -tetrazolilacético en 20 ml. de cloruro de metileno y se añaden 1 ml. (aprox. 1 cmol) de anilina. Se enfría a 5°C y se añaden 2,54 g. (1 cmol) de Cl-SPO y a continuación, a lo largo de 5 minutos, 2,8 ml. (2 cmol) de TEA disueltos en 5 ml. de cloruro de metileno. Se deja alcanzar la temperatura  
10. ambiente, obteniéndose una solución transparente al cabo de 10-15 minutos. Se completa la reacción hasta un tiempo total de 1 hora. El pH final es 4,5. Se añaden 20 ml. de agua y se ajusta el pH a 1,5 con ClH<sub>4</sub>N. Se filtra y se seca a vacío en estufa a 50°C durante 12 horas. Se obtienen 2,0 g.  
15. de producto cristalizado en escamas blancas (rendimiento 98%). Punto de fusión: 192°C. IR: banda de amida a 1.685 cm<sup>-1</sup>. - - - - -

EJEMPLO 5Anilida del ácido cianacético (Vía Cl-SPO)

20. Siguiendo el ejemplo 4 y substituyendo el ácido 1-(1H)-tetrazolilacético por el ácido cianacético se obtiene la anilida correspondiente con rendimiento del 95%. Punto de fusión: 203-205°C. IR: banda de amida a 1.670 cm<sup>-1</sup>. - - - - -

II

- 16 -

EJEMPLO 6Anilida del ácido tienil-2-acético (Vía Cl-SPO)

5. Siguiendo el ejemplo 4 y substituyendo el ácido 1-(1H)-tetrazolilacético por el ácido tienil-2-acético, el residuo de la fase orgánica se recrystaliza en etanol-agua (1:1) para rendir 1,9 g. (rendimiento 90%) de anilida en escamas brillantes de punto de fusión 116-7°C. IR: banda de amida a 1.660  $\text{cm}^{-1}$ . - - - - -

EJEMPLO 7

10. Anilida del ácido 3-(o-clorofenil)-5-metil-4-isoxazol-carboxílico (Vía Cl-SPO)

15. Siguiendo el ejemplo 4 y substituyendo el ácido 1-(1H)-tetrazolilacético por el ácido 3-(o-clorofenil)-5-metil-4-isoxazol-carboxílico, el residuo de la fase orgánica se recrystaliza en etanol obteniéndose la anilida con un rendimiento del 85%. Punto de fusión: 194-195,5°C. IR: banda de amida a 1.670  $\text{cm}^{-1}$ . - - - - -

EJEMPLO 8Anilida del ácido fenil-acético (Vía Cl-SPO)

20. Siguiendo el ejemplo 4 y substituyendo el ácido 1-(1H)-tetrazolilacético por el ácido fenilacético, el resí-

II

- 17 -

duo de la fase orgánica se recrystaliza en etanol-agua obteniéndose la anilida con un rendimiento del 99%. Punto de fusión: 119-120°C. IR: banda de amida a  $1.658\text{ cm}^{-1}$ . - - - -

EJEMPLO 95. Anilida del ácido 2-picolínico (Vía Cl-SPO)

Siguiendo el ejemplo 4 y substituyendo el ácido 1-(1H)-tetrazolilacético por el ácido 2-picolínico, la fase orgánica se recrystaliza en etanol-agua, obteniéndose la anilida con un rendimiento del 88%. Punto de fusión: 76-77°C. IR: banda de amida a  $1.670\text{ cm}^{-1}$ . - - - - -

EJEMPLO 10Anilida de ácido etacrínico (2,3-dicloro-4-(2-metilenbutiril)-fenoxiacético) (Vía Cl-SPO)

15. Siguiendo con el ejemplo 4 y substituyendo el ácido 1-(1H)-tetrazolilacético por el ácido etacrínico, el residuo de la fase orgánica se recrystaliza en etanol-agua, obteniéndose la anilida con un rendimiento del 95%. Punto de fusión: 145-7°C. IR: banda de amida a  $1.660\text{ cm}^{-1}$ . - - - - -

20. Microanálisis: ( $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{O}_3\text{NCl}_2$ ). - - - - -  
Teórico: C - 60,34; H - 4,52; N - 3,70. - - - - -  
Encontrado: C - 60,16; H - 4,34; N - 3,79.

II

- 18 -

EJEMPLO 11

Anilida de indometacina (ácido 1-(p-clorobenoil)-5 metoxi-2-  
-metilindol-3-acético) (Vía Cl-SPO)

5. Siguiendo con el ejemplo 4 y substituyendo el ácido 1-(1H)-tetrazolilacético por indometacina, el residuo de la fase orgánica se recrystaliza en acetonitrilo-agua, obteniéndose la anilina con un rendimiento del 92%. Punto de fusión: 166-9°C. IR: banda de amida a  $1.655\text{ cm}^{-1}$ . - - -
10. Microanálisis: ( $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{O}_3\text{NCl}$ ). - - - - -  
Teórico: C - 69,35; H - 4,88; N - 6,47. - - - - -  
Encontrado: C - 68,6; H - 4,74; N - 6,46. - - - - -

EJEMPLO 12

Anilida de alclofenao (ácido(-4-(aliloxi)-3-clorofenil)acé-  
tico) (Vía Cl-SPO)

15. Siguiendo el ejemplo 4 y substituyendo el ácido 1-(1H)-tetrazolilacético por alclofenao, el residuo de la fase orgánica se recrystaliza con etanol-agua, obteniéndose la anilina con un rendimiento del 98%. Punto de fusión: 174-6°C. IR: banda de amida a  $1.668\text{ cm}^{-1}$ . - - - - -
20. Microanálisis: ( $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{NCl}$ ). - - - - -  
Teórico: C - 67,65; H - 5,34; N - 4,64. - - - - -  
Encontrado: C - 67,9; H - 5,36; N - 4,68. - - - - -

II

- 19 -

EJEMPLO 13Anilida del ácido niflúmico (2-(3-trifluorometil-anilino)-  
-nicotínico) (Vía Cl-SPO)

5. Siguiendo con el ejemplo 4 y substituyendo el ácido 1-(1H)-tetrazolilacético por el ácido niflúmico, el residuo de la fase orgánica se recristaliza en etanol-agua, obteniéndose la anilida con un rendimiento del 92%. Punto de fusión: 174°C. IR: banda de amida a  $1.640\text{ cm}^{-1}$ . - - - - -  
Microanálisis: (C<sub>19</sub> H<sub>14</sub> O N<sub>3</sub> F<sub>3</sub>). - - - - -  
10. Teórico: C - 63,87; H - 3,95; N - 11,76. - - - - -  
Encontrado: C - 63,47; H - 3,68; N - 11,72. - - - - -

EJEMPLO 14Anilida del ácido isonicotínico (Vía Cl-SPO)

15. Siguiendo con el ejemplo 4 y substituyendo el ácido 1-(1H)-tetrazolilacético por el ácido isonicotínico, la anilida se aísla cristalizando el producto a pH 3,8 al término de la acilación, previa adición de agua, recristalizándola en etanol-agua. - - - - -

EJEMPLO 15

20. Anilida del ácido tetrazolilacético (Vía N<sub>3</sub>-SPO)

Siguiendo el ejemplo 4, pero substituyendo el Cl-SPO por 2,61 g. (1 mmol) de N<sub>3</sub>-SPO, se obtiene la anili-

II

- 20 -

da con un rendimiento del 85%. - - - - -

#### EJEMPLO 16

##### Anilida del ácido tienilacético (Vía N<sub>3</sub>-SPO)

5. Siguiendo el ejemplo 4, pero substituyendo el Cl-SPO por 2,61 g. (1 cmol) de N<sub>3</sub>-SPO, se obtiene la anilida con un rendimiento del 80%. - - - - -

#### EJEMPLO 17

##### Anilida del ácido benzoico (Vía N<sub>3</sub>-SPO)

10. Siguiendo el ejemplo 4, pero substituyendo el Cl-SPO por 2,61 g. (1 cmol) de N<sub>3</sub>-SPO, se obtiene la anilida con un rendimiento del 79%. - - - - -

#### EJEMPLO 18

##### Anilida del ácido fenilacético (Vía N<sub>3</sub>-SPO)

15. Siguiendo el ejemplo 4, pero substituyendo el Cl-SPO por 2,61 g. (1 cmol) de N<sub>3</sub>-SPO, se obtiene la anilida con un rendimiento del 86%. - - - - -

#### EJEMPLO 19

##### Anilida del ácido 2-picolínico (Vía N<sub>3</sub>-SPO)

20. Siguiendo con el ejemplo 4, pero substituyendo el Cl-SPO por 2,61 g. (1 cmol) de N<sub>3</sub>-SPO, se obtiene la anilida con un rendimiento del 78%. - - - - -

- 21 -

EJEMPLO 20Anilida del ácido benzoico (Vía Cl-SPO preparado "in situ")

- Se disuelven 1,8 g. de 2-oxazolidinona (2 cmol) en 20 ml. de cloruro de metileno y se añaden 2,12 g. (1 cmol) de pentacloruro de fósforo. Se agita a temperatura ambiente 17 horas. Se desgasifica a presión reducida, añadiendo posteriormente cloruro de metileno hasta el volumen inicial. A continuación se añade una solución de 1,94 g. (1,16 omol) de ácido benzoico y 2,3 ml. de trietilamina en 15 ml. de cloruro de metileno. Se agita a temperatura ambiente hasta solución. Se adiciona una solución de 2 ml. de anilina y 2,3 ml. de trietilamina en 5 ml. de cloruro de metileno. Se agita a temperatura ambiente 3 horas y media. Se añaden 20 ml. de agua y se lleva a pH aprox. 1 con ácido clorhídrico. Se extrae la fase orgánica y se lava dos veces con 20 ml. de agua, se seca sobre sulfato sódico anhidro y se lleva a sequedad. Se obtiene un sólido rosado cristalino. Se añade metanol con lo que se disuelve en parte y luego se añade agua produciéndose abundante sólido cristalino. Se filtra y lava con metanol, obteniéndose 2,8 g. de benzanilida (rendimiento: 90%). - - - - -
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.

EJEMPLO 21Anilida del ácido 2-tienilacético (Vía Cl-SPO preparado "in situ")

25. Siguiendo el ejemplo 20, pero substituyendo

- 22 -

el ácido benzoico por el ácido 2-tienilacético, 2,27 g. (1,6 cmol), se obtiene la anilida con un rendimiento del 91% (3,185 g.). - - - - -

EJEMPLO 22

5. Anilida del ácido tetrazolilacético (Vía Cl-SPO preparada "in situ")

Siguiendo el ejemplo 20, pero substituyendo el ácido benzoico por el ácido tetrazolilacético (2,05 g.) se obtiene la anilida con un rendimiento del 92,6% (1,88 g.). - - -

10. EJEMPLO 23

Ortotoiluida de ácido o-carboxifenil acetónitrilo (Vía Cl-SPO)

15. Se disuelven 1,61 g. de o-carboxifenil acetónitrilo (1 cmol) y 1,1 ml. de ortotoiluidina en 20 ml. de cloruro de metileno. Se enfría a -5°C y se añaden 2,54 g. (1 cmol) de Cl-SPO, seguidamente se añade lentamente una solución de 2,8 ml. (2 cmoles) de trietilamina en 5 ml. de cloruro de metileno. Se deja alcanzar la temperatura ambiente, obteniéndose una solución transparente a los 19 minutos. Se completa hasta una hora de reacción. El pH final es de 5. Se añaden 20 ml. de agua y se ajusta el pH a 1,5 con ácido clorhídrico 4 N.
20. Se separa la fase orgánica y se lleva a sequedad. El residuo se reocrystaliza en etanol-agua (1:1) obteniéndose 2,13 g. (rendimiento 83,4%). de ortotoiluida en escamas blancas de punto de fusión 106-9° C. IR: banda de amida a 1.648 cm<sup>-1</sup>.

25. EJEMPLO 24

Ortotoiluida del ácido tienilacético (Vía Cl-SPO)

Siguiendo el ejemplo 23, pero substituyendo el ácido o-carboxifenil acetónitrilo por el ácido tienilacé-



- 23 -

tico, se obtiene un rendimiento del 88,3%. Punto de fusión: 150-152°C. IR: banda de amida a  $1.660\text{ cm}^{-1}$ . - - - -

#### EJEMPLO 25

##### Ortotoiluida del ácido fenoxiacético (Vía Cl-SPO)

5. Siguiendo el ejemplo 23, pero substituyendo el ácido o-carboxifenil acetónitrilo por el ácido fenoxiacético, se obtiene un rendimiento del 82%. Punto de fusión: 106-109°C. IR: banda de amida a  $1.668\text{ cm}^{-1}$ . - - - - -

#### EJEMPLO 26

10. Ortotoiluida del ácido 4-(aliloxi)-3-clorofenilacético (Vía Cl-SPO)

15. Siguiendo el ejemplo 23, pero substituyendo el ácido o-carboxifenil acetónitrilo por el ácido 4-(aliloxi)-3-clorofenilacético, se obtiene la ortotoiluida con un rendimiento del 72%. Punto de fusión: 125-28°C. IR: banda de amida a  $1.662\text{ cm}^{-1}$ . - - - - -

#### EJEMPLO 27

##### Ortotoiluida del ácido flufenámico (2-carboxi-3'-trifluorometildifenilamina) (Vía Cl-SPO)

20. Siguiendo el ejemplo 23, pero substituyendo el ácido o-carboxifenil acetónitrilo por el ácido flufenámico, se obtiene la ortotoiluida con un rendimiento del 72%. Punto

- 24 -

de fusión: 105-08°C. IR: banda de amida a  $1.678\text{ cm}^{-1}$ . - - -

#### EJEMPLO 28

Ortotoluida del ácido niflúmico (2-(3-trifluorometil-anilina)-nicotínico) (Vía Cl-SPO)

5. Siguiendo el ejemplo 23, pero substituyendo el ácido o-carboxifenil acetónitrilo por el ácido niflúmico, se obtiene la ortotoluida con un rendimiento del 97%. Punto de fusión: 160-7°C. IR: banda de amida a  $1.643\text{ cm}^{-1}$ .

#### EJEMPLO 29

10. Ortotoluida del ácido 3-(o-clorofenil)-5-metil-4-isoxazol-carboxílico (Vía Cl-SPO)

15. Siguiendo el ejemplo 23, pero substituyendo el ácido o-carboxifenil acetónitrilo por el ácido de cloxa, se obtiene la ortotoluida con rendimiento del 94%. Punto de fusión: 167-170°C. IR: banda de amida a  $1.667\text{ cm}^{-1}$ . - -

#### EJEMPLO 30

Ortotoluida del ácido cianacético (Vía Cl-SPO)

20. Siguiendo el ejemplo 23, pero substituyendo el ácido o-carboxifenil acetónitrilo por el ácido cianacético, se obtiene la ortotoluida con rendimiento del 90%. Punto de fusión: 135-7°C. IR: banda de amida a  $1.660\text{ cm}^{-1}$ . - - -

- 25 -

EJEMPLO 31Ortotoluida del ácido fenilacético (Vía Cl-SPO)

- Siguiendo el ejemplo 23, pero substituyendo el ácido o-carboxifenil acetonitrilo por ácido fenilacético,
5. se obtiene la ortotoluida con rendimiento del 97%. Punto de fusión: 140-46°C. IR: banda de amida a  $1.655\text{ cm}^{-1}$ . - -

EJEMPLO 32Ortotoluida del ácido 1-(1H)-tetrazolilacético (Vía Cl-SPO)

- Siguiendo el ejemplo 23, pero substituyendo el
10. ácido o-carboxifenil acetonitrilo por el ácido 1-(1H)-tetrazolilacético, se obtiene la ortotoluida con rendimiento del 85%. Punto de fusión: 207-10°C. IR: banda de amida a  $1.679\text{ cm}^{-1}$ . - - - - -

EJEMPLO 33

15. 2,4-xylidina del ácido fenilacético (Vía Cl-SPO)

- Se disuelven 1,36 g. de ácido fenilacético (1 cmol) en 20 ml. de cloruro de metileno y se añaden a -5°C, 1,4 ml. de trietilamina (1 cmol) en 5 ml. de cloruro de metileno y 2,54 g. (1 cmol) de Cl-SPO. Se agitan 5 minutos y
20. se añaden 1,3 ml. de 2,4-xylidina (1 cmol) y se gotea una solución de 1,4 ml. de trietilamina en 5 ml. de cloruro de metileno. Se agita 1 hora a temperatura ambiente, se añaden

- 26 -

- 20 ml. de agua y se ajusta el pH a 1,5. Se decantan las fases, se seca la orgánica y se evapora a sequedad. Se obtiene la 2,4-xylidida que recrystaliza en etanol-agua. Rendimiento: 90,3%. Punto de fusión: 157-9°C. IR: banda de amida a  $1.660\text{ cm}^{-1}$ . - - - - -
- 5.

EJEMPLO 342,6-xylidida del ácido fenilacético (Vía Cl-SPO)

- Siguiendo el ejemplo 33 y substituyendo la 2,4-xylidina por 2,6-xylidina se obtiene la 2,6-xylidida con rendimiento del 88%. Punto de fusión: 145-8°C. IR: banda de amida a  $1.648\text{ cm}^{-1}$ . - - - - -
- 10.

EJEMPLO 351(H)-tetrazolilacetato de etilo (Vía Cl-SPO)

- Se prepara una solución de 640 mg. (0,5 cmol) de ácido 1-(H)-tetrazolilacético, 0,7 ml. de trietilamina y 0,3 ml. de etanol en 10 ml. de cloruro de metileno. Se añaden 1,3 g. de Cl-SPO y a continuación 0,7 ml. de trietilamina disueltos en 10 ml. de cloruro de metileno. Se agita 1 hora a temperatura ambiente. A los 10 minutos hay solución total. Se añaden 10 ml. de agua y se separa la fase orgánica que se seca sobre sulfato sódico anhidro. Se elimina el disolvente a presión reducida obteniéndose 760 mg. de éster. Rendimiento: 97%. IR: banda a  $1.750\text{ cm}^{-1}$ . - - - - -
- 15.
- 20.

- 27 -

EJEMPLO 36Benzoato de etilo (Vía Cl-SPO)

- Siguiendo el ejemplo 35 y substituyendo el ácido 1-(H)-tetrazolilacético por el ácido benzoico, se obtiene el éster con un rendimiento del 94%. Punto de ebullición: 213°C. Densidad: 1,066. - - - - -

EJEMPLO 37Benzoato de fenilo (Vía Cl-SPO)

- Se disuelven 610 mg. (0,5 cmol) de ácido benzoico en 10 ml. de cloruro de metileno y se añaden 0,5 ml. de TEA y 1,3 g. de Cl-SPO. Se agita 15 minutos a temperatura ambiente y a continuación se añaden 470 mg. de fenol (0,5 cmol) y 0,7 ml. (0,5 cmol) de TEA disueltos en 10 ml. de cloruro de metileno. Se agita 1 hora a temperatura ambiente.
- A los 15 minutos hay solución total. Se adicionan 10 ml. de agua, se agita 5 minutos y se separan las fases. La fase orgánica se seca y se evapora a sequedad, para dar un residuo de 950 mg. de benzoato de fenilo, que solidifica por adición de agua. Rendimiento: 88%. Punto de fusión: 68-70°C.
- IR: banda a 1.736  $\text{cm}^{-1}$ . - - - - -

EJEMPLO 38Benzoato de alfa-naftilo (Vía Cl-SPO)

Siguiendo el ejemplo 37 y substituyendo el fenol

- 28 -

por el alfa-naftol se obtiene el éster con un rendimiento del 91%. Punto de fusión: 107°C. IR: banda a 1.730  $\text{cm}^{-1}$ .

#### EJEMPLO 39

##### 3,5-dinitrobenzoato de metilo (Vía Cl-SPO)

5. Siguiendo el ejemplo 35 y substituyendo el ácido 1-(1H)-tetrazolilacético por el ácido 3,5-dinitrobenzoico y el etanol por el metanol, se obtiene el éster con un rendimiento del 90%. Punto de fusión: 108°C. - - - - -

#### EJEMPLO 40

10. Acetato de n-butilo (Vía Cl-SPO)

Siguiendo el ejemplo 35 y substituyendo el ácido 1-(1H)-tetrazolilacético por el ácido acílico y el etanol por el n-butanol, se obtiene el éster con un rendimiento del 92%. Punto de ebullición: 125°C. Densidad 0,902. - - - - -

15. EJEMPLO 41

##### n-butirato de n-butilo (Vía Cl-SPO)

Siguiendo el ejemplo 35 y substituyendo el ácido 1-(1H)-tetrazolilacético por el ácido n-butírico y el etanol por n-butanol. Punto de ebullición: 165°C. Densidad: 0,888.

20. EJEMPLO 42

##### Acetato de ciclohexilo (Vía Cl-SPO)

Siguiendo el ejemplo 35 y substituyendo el ácido

- 29 -

1-(1H)-tetrazolilacético por el ácido acético y el etanol por el ciclohexanol, se obtiene el éster con un rendimiento del 92%. Punto de ebullición: 175°C. Densidad: 0,972. - - -

EJEMPLO 43

5. Cianacetato de metilo (Vía Cl-SPO)

Siguiendo el ejemplo 35 y substituyendo el ácido 1-(1H)-tetrazolilacético por el ácido cianacético y el etanol por el metanol, se obtiene el éster con un rendimiento del 97%. Punto de ebullición: 200°C. Densidad: 1,0962. - -

10. EJEMPLO 44

Bencil-penicilanoato de ftalidilo (Vía Cl-SPO)

Se disuelven 1,67 g. de bencilpenicilina ácida (0,5 cmol) en 30 ml. de acetonitrilo y, con baño de hielo, se añaden 1,3 g. (0,5 cmol) de Cl-SPO y una solución de 0,7 ml. (0,5 cmol) de TEA en 5 ml. de acetonitrilo. Se produce un precipitado blanco abundante al término de la adición. Se continúa agitando 15 minutos en baño de hielo. Se seguidamente, se añade una solución de 0,75 g. (0,5 cmol) de ácido ftalaldehídico en 15 ml. de acetonitrilo. Se continúa agitando a temperatura ambiente durante 30 minutos, obteniéndose una solución completa incolora al cabo de 5 minutos. - - - - -

Se evapora el acetonitrilo en rotavapor, el resi-

- 30 -

- duo se disuelve en 15 ml. de DMF y se vierte esta solución sobre 100 ml. de agua-hielo, con lo que se produce un precipitado blanco abundante. El pH de la mezcla está alrededor de 2 y se ajusta a 4 con NaOH 6N. Se filtra el sólido
5. y se seca a vacío y 40°C. Se identifica el producto por IR y cromatografía de capa fina en silicagel con el disolvente: n-butanol:etanol:H<sub>2</sub>O (41:11:19), no encontrándose diferencia con una muestra de producto obtenida por reacción de bencilpenicilina con 3-bromoftalida. Rendimiento: 63%.
10. Punto de fusión: 169-171°C. IR: bandas a 1.770, 1.678, 1.524 y 950 cm<sup>-1</sup>. - - - - -

EJEMPLO 45

6(3-(2-clorofenil)-5-metilisoxazolil-4-carboxiamido)-penicilánico sal sódica (Vía Cl-SPO)

15. Se suspenden 1,27 g. (0,5 cmol) de Cl-SPO en 10 ml. de cloruro de metileno y se añade una solución de 1,19 g. (0,5 cmol) de ácido 3-(2-clorofenil-5-metil-4-isoxazolil carboxílico) y 0,7 ml. de trietilamina en 5 ml. de cloruro de metileno. Se agita a temperatura ambiente, obteniéndose
20. una solución transparente al cabo de 2 horas. A continuación se añade una solución de 1,08 g. (0,5 cmol) de ácido 6-aminopenicilánico (6-APA) y 1,4 ml. de trietilamina (1 cmol) en 10 ml. de cloruro de metileno. Se agita una hora a temperatura ambiente. Posteriormente, se añade a la solución



- 31 -

0,8 ml. de ácido 2-etilhexanoico. - - - - -

- Se agita la solución total durante 15 horas a temperatura ambiente y se añaden 10 ml. de agua y ácido clorhídrico hasta pH 1. Los extractos orgánicos reunidos se secan sobre  $\text{SO}_4\text{Na}_2$  y se añaden 20 ml. de metilisobutilcetona seca. Posteriormente, se añaden 3,5 ml. de una solución de 2-etilhexanoato sódico al 44% en metilisobutilcetona. Se gotean luego 200 ml. de n-heptano separándose inmediatamente un sólido blanco que se filtra y se lava con 30 ml. de n-heptano. Rendimiento: 1,4 g. (65%) IR: banda de carbonilo de beta-lactama a  $1.760\text{ cm}^{-1}$ , banda de carbonilo de la amida a  $1.660\text{ cm}^{-1}$ . - - - - -
- 5.
- 10.

#### EJEMPLO 46

- 7-(1(H)-tetrazolil-acetamido)-cefalosporanato sódico (Vía Cl-SPO)
- 15.

- Se suspenden 1,27 g. (0,5 cmol) de Cl-SPO en 10 ml. de acetonitrilo y se añade una solución de 0,640 g. (0,5 cmol) de ácido 1(H)-tetrazolilacético y 0,7 ml. de TEA (0,5 cmol) en 10 ml. de acetonitrilo. Se agita a temperatura ambiente, obteniéndose una solución transparente al cabo de 15 minutos. A continuación se añade gota a gota una solución de 1,36 g. de ácido 7-aminocefalosporánico (7-ACA) (0,5 cmol) y 1,4 ml. de TEA (1 cmol) en 10 ml. de acetonitrilo. Se obtiene una solución límpida ligeramente
- 20.

- 32 -

- amarilla. Se agita durante 1 hora a temperatura ambiente. El pH de esta solución, que es al término de la reacción aproximadamente 4,0, se ajusta a 7,0 con TEA y se añade 20 ml. de agua. Se elimina el acetonitrilo rápidamente a presión reducida. La solución acuosa resultante se extrae con 3 porciones de 30 ml. de acetato de etilo, bajando el pH a 1,5 con clorhídrico. Los extractos orgánicos reunidos se desecan sobre  $\text{SO}_4 \text{Na}_2$ , se decolora con carbón y a la solución resultante se le adiciona 2-etilhexanoato sódico en metilisobutilcetona hasta pH 6,5 - 7 y 50 ml. de acetona. Se obtiene producto blanco que se filtra, se lava con acetona y se seca al vacío. - - - - -
- 5.
- 10.

EJEMPLO 47

15. 7(1-(1H)-tetrazolilacetamido)-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazolil-2-tiometil)- $\Delta_3$ -cefem-4-carboxílico (Vía Cl-SPO)

- Se suspenden 1,3 g. de Cl-SPO (0,5 cmol) en 20 ml. de acetonitrilo y se añade una solución de 0,640 g. (0,5 cmol) de ácido 1(1H)-tetrazolilacético y 0,7 ml. (0,5 cmol) de TEA en 10 ml. de acetonitrilo. Se obtiene una solución total al cabo de 10 minutos de agitación a temperatura ambiente. Se añaden seguidamente una solución de 1,72 g. (0,5 cmol) de ácido 7-amino-3-(5-metil-1,3,5-tiadiazol-2-il-tiometil)-cefalosporánico (7-ACA-TD) y 1,4 ml. (1 cmol) de TEA en 10 ml. de acetonitrilo. Se agita 2 horas a temperatu-
- 20.

- 33 -

- ra ambiente, obteniéndose una solución marrón. Se añaden 20 ml. de agua, se evapora el acetonitrilo rápidamente a presión reducida y la solución acuosa resultante, que tiene pH alrededor de 5, se lleva a pH 2, extrayendo con 3 porciones de 30 ml. de acetato de etilo. Los extractos orgánicos reunidos se secan sobre  $\text{SO}_4 \text{Na}_2$  y se decolora con carbón. La solución resultante se evapora en rotavapor, para obtener 1,20 g. (53%) de residuo blanco amarillento que se identifica como cefazolina ácida por IR y cromatografía de capa fina en butanol-acético-agua (60:15:25) (Rf: 0,46).
- 5.
- 10.

EJEMPLO 48

7(1-(1H)-tetrazolilacetamido)-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazolil-2-tiometil)- $\Delta_3$ -cefem-4-carboxílico (Vía Cl-SPO preparado "in situ")

15. Se disuelven 0,9 g. (1 cmol) de 2-oxazolidinona en 15 ml. de cloruro de metileno y se añaden 1,04 g. (0,5 cmol) de pentacloruro de fósforo. Se agita a temperatura ambiente 17 horas. Se desgasifica a presión reducida añadiendo posteriormente cloruro de metileno hasta el volumen inicial. A continuación se añade una solución de ácido
20. (1-(1H)-tetrazolilacético 0,822 g. (0,619 cmol con un 3,26% de agua) y 0,87 ml. de trietilamina en 10 ml. de cloruro de metileno y se agita a temperatura ambiente hasta solución. Se prepara una solución de 1,89 g. (0,619 cmol) de ácido

- 34 -

- 7-amino-3-(5-metil-1,3,5-tiadiazol-2-il-tiometil)cefalosporánico (7-ACA TD) y trietilamina en 10 ml. de cloruro de metileno. Una vez conseguida la solución se añade ácido 2-etilhexanoico para neutralizar el exceso de trietilamina.
5. Esta solución se enfría a  $-20^{\circ}\text{C}$  y se le gotea la solución primera del ácido 1-(1H)-tetrazolilacético. Se agita a  $0-5^{\circ}\text{C}$  durante 3 horas. Se añaden 10 ml. de agua y se lleva a pH aproximadamente a 1 con ácido clorhídrico. Se extrae la fase orgánica y se lava dos veces con 10 ml. de agua.
10. Se seca la fase orgánica sobre sulfato sódico anhidro. Se concentra el cloruro de metileno a presión reducida. Se añaden 20 ml. de metilisobutilcetona y precipita un sólido. Posteriormente se gotean 4,64 ml. de 2-etilhexanoato sódico al 44% en metilisobutilcetona. Se añaden 150 ml. de n-heptano.
15. Se filtra y lava con n-heptano obteniéndose 1,14 g. de cefazolina con un rendimiento del 60,32%. - - - - -

EJEMPLO 49Ester ftalidílico del ácido fenilacetamido-desacetoxi-cefalosporánico (FADC) (Vía Cl-SPO)

20. Se disuelven 3,5 g. del ácido fenilacetamido-desacetoxi-cefalosporánico (1 cmol) en 30 ml. de acetonitrilo. Se enfría a  $0-5^{\circ}\text{C}$  y se añaden 1,4 ml. de trietilamina y 2,6 g. de Cl-SPO. Se agita a esta temperatura 15 minutos. - - -

- 35 -

Se gotean lentamente 1,5 g. de ácido ftalaldehídico (1 cmol) disueltos en 30 ml. de acetonitrilo. Se agita 30 minutos a temperatura ambiente. Se lleva a sequedad el acetonitrilo a presión reducida y se redissuelve el residuo en 15 ml. de dimetilformamida. - - - - -

Se añade esta solución sobre 200 ml. de una mezcla de agua/hielo y se ajusta el pH entre 3 y 4. Se filtra y se seca el producto color ocre. Rendimiento: 65%. Puntos de fusión: 183-187°C. IR: máximos a 1.787, 1.765 y 1.658  $\text{cm}^{-1}$ . - - - - -

#### EJEMPLO 50

Ácido 6(3-(o-clorofenil)-5-metil-4-isoxazolilcarboxiamido) penicilánico sal sódica (Vía Cl-SPO preparado "in situ")

Se disuelven 1,8 g. (2. cmol) de 2-oxazolidinona en 20 ml. de cloruro de metilo y se añaden 2,12 g. (1 cmol) de pentacloruro de fósforo. Se agita a temperatura ambiente 17 horas. Se desgasifica a presión reducida, añadiendo posteriormente cloruro de metileno hasta el volumen inicial. A continuación se añade una solución de 3,8 g. (1,6 cmol) de ácido 3(o-clorofenil)-5-metilisoxazol-4-carboxílico y 2,3 ml. de trietilamina en 20 ml. de cloruro de metileno y se agita a temperatura ambiente hasta casi solución. Se prepara una solución de 3,46 g. de ácido 6-aminopenicilánico

- 36 -

- (1,6 omol) y 5,6 ml. de trietilamina en 20 ml. de cloruro de metileno. Una vez conseguida la solución se añaden 1,3 ml. de ácido 2-etilhexanoico para neutralizar el exceso de trietilamina. Esta solución se enfría a -20°C y se le gotea la solución primera del ácido 3(o-clorofenil)-5-metil-4-isoxazol-carboxílico. Se agita a 0-5°C durante 3 horas.
5. Se añaden 20 ml. de agua y se lleva a pH aproximadamente 1 con ácido clorhídrico. Se extrae la fase orgánica y se lava dos veces con 20 ml. de agua. Se seca sobre sulfato
10. sódico anhidrido. Se concentra el cloruro de metileno a presión reducida hasta aproximadamente un volumen de 50 ml., se adicionan 20 ml. de metilisobutilcetona y posteriormente se gotean 12 ml. de 2-etilhexanoato sódico al 44% en metilisobutilcetona diluidos en 12 ml. de metilisobutilcetona.
15. Se añaden 300 ml. de n-hexano goteando y con agitación produciéndose un abundante precipitado. Se filtra y lava con n-hexano obteniéndose 6 g. de oloxacilina sódica (78,8%). - - - - -

EJEMPLO 51

20. Acido 6(3-(2,6-diclorofenil)-5-metilisoxazolil-4-carboxiamido)-penicilánico sal sódica (Vía Cl-SPO preparación "in situ")

siguiendo el ejemplo 50, pero substituyendo el ácido 3(o-clorofenil)-5-metilisoxazolil-4-carboxílico, se

- 37 -

obtienen 6,6 g. de dicloxacilina sódica con un rendimiento del 80,7%. - - - - -

#### EJEMPLO 52

##### Acido 7-(tienilacetamido)-cefalosporánico (Vía Cl-SPO)

5. Se suspenden 1,27 g. (0,5 cmol) de Cl-SPO en 10 ml. de acetona y se le añade una solución de 0,71 g. (0,5 cmol) de ácido tienil-2-acético y 0,7 ml. (0,5 cmol) de TEA en 5 ml. de cloruro de metileno. Se agita durante 10 minutos, se enfría a 5°C y se añade lentamente una solución
10. de 1,36 g. (0,5 cmol) de 7-ACA y 1,4 ml. (1 cmol) de TEA con 10 ml. de cloruro de metileno. Se deja subir la temperatura hasta 25°C con lo que se obtiene una solución total al cabo de 15 minutos. - - - - -

15. Se continúa agitando 2 horas, al cabo de las cuales se añaden 20 ml. de agua y se ajusta el pH a 1,5 con ClH. Se separan las fases y de la orgánica se elimina el cloruro de metileno, añadiendo simultáneamente acetona. De la solución acetónica resultante (30 ml) se cristaliza cefalotina sódica por adición de solución 4,5 N de 2-etil-
20. -hexanoato sódico en isobutanol. Rendimiento: 61%. - - - - -

#### EJEMPLO 53

##### Acido 7-(tienilacetamido)-cefalosporánico (Vía Cl-SPO preparado "in situ")

Se disuelven 1,8 g. (2 cmol) de 2-oxazolidinona

- 38 -

en 20 ml. de cloruro de metileno y se añaden 2,12 g. (1 cmol) de pentacloruro de fósforo. Se agita a temperatura ambiente 17 horas. Se desgasifica a presión reducida, añadiendo posteriormente cloruro de metileno hasta el volumen inicial. -----

5.

A continuación se añade una solución de 2,34 g. de ácido tienilacético (1,6 cmol) y 2,3 ml. de trietilamina en 20 ml. de cloruro de metileno y se agita a temperatura ambiente hasta casi solución. Se prepara una solución de

10. 4,84 g. de ácido 7-aminocefalosporánico (1,6 cmol 90%) y 4,96 ml. de trietilamina (3,54 cmol) en 20 ml. de cloruro de metileno. Una vez conseguida la solución se añaden 2,83 ml. de ácido 2-etilhexanoico para neutralizar el exceso de trietilamina. Esta solución se enfría a -20°C y se le gotea

15. la solución primera del ácido tienilacético. Se produce bastante solución. Se agita a 0-5°C durante 3 horas y media. Se añaden 20 ml. de agua y se lleva a pH aproximadamente 1 con ácido clorhídrico. Se extrae la fase orgánica algo turbia y de color marrón claro. Se lava dos veces con 20 ml.

20. de agua. Se seca sobre sulfato sódico anhidro. Se concentra el cloruro de metileno a presión reducida hasta aproximadamente un volumen de 50 ml., se adicionan 20 ml. de metilsecobutilcetona y aparece un sólido muy abundante. Se agita y se gotean 12 ml. de 2-etilhexanoato sódico al 44% en me-



- 39 -

tilisobutilcetona diluidos en 12 ml. de metilisobutilcetona.  
Se añaden 60 ml. de éter de petróleo y se filtra y lava con  
éter de petróleo obteniéndose 5,3 g. de cefalotina sódica  
(79%). - - - - -

5. EJEMPLO 54

D(-) alfa-azido bencilpenicilina (Vía Cl-SPO), sal sódica

10. Siguiendo el ejemplo 45, pero substituyendo el  
ácido 3-(2-clorofenil)-5-metil-4-isoxazolilcarboxílico por  
el ácido alfa-azidofenilacético 0,885 g. (1 cmol). Disol-  
viendo el 6-APA como a continuación se indica: - - - - -

15. Se suspenden 1,08 g. (0,5 cmol) de 6-APA en 15  
ml. de cloruro de metilano, se le adiciona 1,4 ml. de trie-  
tilamina, 1,25 ml. de trimetilsilil-2-oxazolidinona y ácido  
piválico 0,75 cmol. (0,77 g.) y se agita a temperatura am-  
biente hasta solución. Se obtiene el compuesto del título,  
sal sódica, con un rendimiento del 68% (1,22 g). - - - - -

EJEMPLO 55

Alfa-carboxi-5-indanil-bencilpenicilina (Vía Cl-SPO prepa-  
rado "in situ"), sal sódica

20. Siguiendo el ejemplo 50, pero substituyendo el  
ácido 3-(2-clorofenil)-5-metil-4-isoxazolilcarboxílico por  
el hemiéster 5-indanílico del ácido fenilmalónico 3,936 g.

- 40 -

(1,6 cmol), se obtiene el compuesto del título, sal sódica, con un rendimiento del 81,2% (6,06 g.). - - - - -

#### EJEMPLO 56

#### Acido 7-(fenoxiacetamido)desacetoxicefalosporánico (Vía Cl-SPO)

5.

Siguiendo el ejemplo 52, pero substituyendo el ácido 2-tienilacético por el ácido fenoxiacético 0,76 g. (0,5 cmol) y el ácido 7-aminocefalosporánico por el ácido 7-aminodesacetoxicefalosporánico disuelto como éster trimetilsilílico 1,07 g. (0,5 cmol), se obtiene el compuesto del título con un rendimiento del 65% (1,13 g.). Punto de fusión: 184-62°C. - - - - -

10.

#### EJEMPLO 57

#### Acido 7-(alfa-clorofenilacetamido)-cefalosporánico (Vía Cl-SPO)

15.

Siguiendo el ejemplo 52, pero substituyendo el ácido 2-tienilacético por el ácido alfa-clorofenilacético 0,853 g. (0,5 cmol), se obtiene el compuesto del título con un rendimiento del 61% (1,35 g.). Punto de fusión: 88-90°C.

20.

#### EJEMPLO 58

#### Acido 7-(alfa-clorofenilacetamido-desacetoxicefalosporánico (Vía Cl-SPO)

Siguiendo el ejemplo 52, pero substituyendo el

- 41 -

- ácido 2-tienilacético por el ácido alfa-clorofenilacético, 0,853 g. (0,5 cmol) y substituyendo el ácido 7-aminocefalosporánico por el ácido 7-aminodesacetoxicefalosporánico disuelto como éster trimetilsilílico 1,07 g. (0,5 cmol), se
5. obtiene el compuesto del título con un rendimiento del 65,2% (1,19 g.). - - - - -

EJEMPLO 59

Acido 7-(tienilacetamido)-3-(piridilmetil)- $\Delta_3$ -cefem-4-carboxilato (Vía Cl-SPO)

10. Siguiendo el ejemplo 52, pero substituyendo el ácido 7-aminocefalosporánico por el ácido 7-amino-3-piridinilmetil- $\Delta_3$ -cefem-4-carboxílico (1,46 g.) (0,5 cmol) suspendido en cloruro de metileno, se obtiene el compuesto del título con un rendimiento del 60% (1,25 g.). - - - - -

15. EJEMPLO 60

Acido 7-cianocetamido cefalosporánico, sal sódica (Vía Cl-SPO preparado "in situ")

20. Siguiendo el ejemplo 50, pero substituyendo el ácido 3(o-clorofenil)-5-metilisoxazol-4-carboxílico por el ácido cianacético 1,62 g. (1,6 cmol) y el ácido 6-aminopenicilánico por el ácido 7-aminocefalosporánico, se obtiene el compuesto del título, sal sódica, con un rendimiento del 80% (3,41 g.). - - - - -

- 42 -

EJEMPLO 61

Acido 7-(alfa-bromofenilacetamido)-3-clorometil- $\Delta_3$ -cefem-4-carboxílico (Vía Cl-SPO)

5. Siguiendo el ejemplo 52, pero substituyendo el ácido 2-tienilacético por el ácido alfa-bromofenilacético 1,075 g. (0,5 cmol) y el ácido 7-aminocefalosporánico por el ácido 7-aminodesacetoxicefalosporánico disuelto como éster trimetilsilílico 1,07 g. (0,5 cmol), se obtiene el compuesto del título con un rendimiento del 63% (1,13 g.).

10. EJEMPLO 62

Acido 7-(ciclohexil carboxiamido)-3-metoximetil- $\Delta_3$ -cefem-carboxílico (Vía Cl-SPO)

15. Siguiendo el ejemplo 52, pero substituyendo el ácido 2-tienilacético por el ácido ciclohexancarboxílico 0,64 g. (0,5 cmol) y substituyendo el ácido 7-aminocefalosporánico por el ácido 7-amino-3-metoximetil- $\Delta_3$ -cefem-4-carboxílico 1,51 g. (0,5 cmol), se obtiene el compuesto del título con un rendimiento del 61,5% (1,38 g.). - - -

EJEMPLO 63

20. Acido 7-(4-piridilmercaptoacetamido)cefalosporánico (Vía Cl-SPO)

Siguiendo el ejemplo 52, pero substituyendo el aci

- 43 -

cido 2-tienilacético por el ácido 4-piridilmercaptoacético  
0,8455 g. (0,5 cmol), se obtiene la cefalosporina con un  
rendimiento del 64% (1,36 g.). - - - - -

EJEMPLO 64

5. Acido 7-(1-(1H)-tetrazolilacetamido-(1,3,4-tiadiazolil-2  
mercaptometil)-3-cefem-4-carboxílico (Vía Cl-SPO)

Siguiendo el ejemplo 47, pero substituyendo el  
ácido 7-amino-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazolil 2-mercaptome-  
til-3-cefem-4-carboxílico por el ácido 7-amino-3(1,3,4 tia-  
10. diazol-2-mercaptometil)-3-cefem-4-carboxílico, 1,455 g.  
(0,5 cmol), se obtiene la cefalosporina con un rendimiento  
del 55% (1,21 g.). - - - - -

EJEMPLO 65

15. Acido 7-(alfa-formiloxi-fenilacetamido)-3 (1-metil-1(H)-  
-tetrazolil-5-mercaptometil)-3-cefem-4-carboxílico (Vía  
Cl-SPO)

Siguiendo el ejemplo 47, pero substituyendo el  
ácido 1(1H)-tetrazolilacético por el ácido alfa-formiloxi-  
-fenilacético 0,9 g. (0,5 cmol) y el ácido 7-amino-3-(5-  
20. -metil-1,3,4 tiadiazolil-2-mercaptometil)-3-cefem-4-carbo-  
xílico por el ácido 7-amino-3-cefem-4-carboxílico 1,58 g.  
(0,5 cmol), se obtiene la cefalosporina con un rendimiento  
del 52,5% (1,26 g.). - - - - -

- 44 -

EJEMPLO 66

Acido 7-(2-metoximino-2-furilacetamido)-3-carbamoyloximetil)-  
-3-cefem-4-carboxílico (Vía Cl-SPO)

- Siguiendo el ejemplo 47, pero substituyendo el
5. ácido 1(1H)-tetrazolilacético por el ácido alfa-metoximino-2-furilacético 0,845 g. (0,5 mmol) y el ácido 7-amino-3(5-metil-1,3,4-tiadiazolil-2-mercaptometil)-3-cefem-4-carboxílico por el ácido 7-amino-3-(carbamoyloxi-metil)-3-cefem-4-carboxílico 1,64 g. (0,5 mmol), se obtiene la cefalosporina con
10. un rendimiento del 54% (1,33 g.). - - - - -

EJEMPLO 67

Acido 7-(trifluorometilmercaptoacetamido)-3-(1-metil-1(H)-  
-tetrazolil-5-mercaptometil)-3-cefem-4-carboxílico (Vía  
Cl-SPO)

15. Siguiendo el ejemplo 47, pero substituyendo el ácido 1(1H)-tetrazolilacético por el ácido trifluorometilmercaptoacético 0,8 g. (0,5 mmol) y el ácido 7-amino-3-(5-metil-1,3,4-tiazolil-2-mercaptometil)-3-cefem-4-carboxílico por el ácido 7-amino-3(1-metil-1(H)-tetrazolil-5-mercaptometil)-3-cefem-4-carboxílico 1,64 g. (0,5 mmol), se
20. obtiene la cefalosporina con un rendimiento del 57% (1,34 g.).

- 45 -

EJEMPLO 68

Acido 7-(tienilacetamido)-7 (alfa)-metoxi-3(carbamoiloxi-  
-metil)-3-cefam-4-carboxílico (Vía Cl-SPO)

5. Siguiendo el ejemplo 52, pero substituyendo el ácido 7-aminocefalosporánico por el ácido 7-amino-7(alfa) metoxi-3-carbamoiloximetil)-3-cefam-4-carboxílico 1,67 g. (0,5 cmol), se obtiene la cefalosporina con un rendimiento del 64% (1,46 g.). - - - - -

EJEMPLO 69

10. Acido 7-(cianacetamido)-7 (alfa)-metoxi-3-(1-metil-1(H) te-  
trazolil-5-mercaptometil)-3-cefam-4-carboxílico (Vía Cl-SPO)

15. Siguiendo el ejemplo 52, pero substituyendo el ácido 2-tienilacético por el ácido cianacético 0,55 g. (0,5 cmol) y el ácido 7-aminocefalosporánico por el ácido 7-amino-7 (alfa) metoxi-3 (1-metil-1(H)-tetrazolil-5-mercaptometil)-3-cefam-4-carboxílico 1,64 g. (0,5 cmol), se obtiene la cefalosporina con un rendimiento del 61% (1,35 g.).

EJEMPLO 70

20. Acido 7-(alfa-azidofenilacetamido)-3-cloro-3-cefam-4-carbo-  
xílico (Vía Cl-SPO)

Siguiendo el ejemplo 52, pero substituyendo el

- 46 -

5. ácido 2-tienilacético por el ácido alfa-azidofenilacético y el ácido 7-aminocefalosporánico por el ácido 7-amino-3-cloro-3-cefem-4-carboxílico 1,17 (0,5 cmol), se obtiene el compuesto del título con un rendimiento del 60,5% (0,89 g.). - - - - -

EJEMPLO 71Acido 6-(alfa-carboxifenil-fenilacetamido)-penicilánico  
(Vía Cl-SPO)

10. Siguiendo el ejemplo 52, pero substituyendo el ácido 2-tienilacético por el ácido fenilmalonato de monofenilo 1,28 g. (0,5 cmol) y el ácido 7-aminocefalosporánico por el ácido 6-aminopenicilánico 1,08 g. (0,5 cmol), se obtiene la penicilina con un rendimiento del 63% (1,43 g.).

EJEMPLO 72

15. Acido 6-(alfa-carboxifenil-tienilacetamido)-penicilánico  
(Vía Cl-SPO)

20. Siguiendo el ejemplo 52, pero substituyendo el ácido 2-tienilacético por el ácido tienilmalonato de monofenilo 1,31 g. (0,5 cmol) y el ácido 7-aminocefalosporánico por el ácido 6-aminopenicilánico 1,08 g. (0,5 cmol), se obtiene la penicilina con un rendimiento del 62% (1,40 g.). -



- 47 -

EJEMPLO 73Acido 6-(alfa-italidilcarboxi-fenil-acetamido)-penicilánico  
(Vía Cl-SPO)

5. Siguiendo el ejemplo 52, pero substituyendo el ácido 2-tienilacético por el ácido fenilmalonato de monoftalidilo 1,56 g. (0,5 cmol) y el ácido 7-aminocefalosporánico por el ácido 6-aminopenicilánico 1,08 g. (0,5 cmol), se obtiene la penicilina con un rendimiento del 59% (1,51 g.).

EJEMPLO 74

10. Acido 6-(alfa-sulfofenilacetamido)-penicilánico (Vía Cl-SPO)

15. Siguiendo el ejemplo 52, pero substituyendo el ácido 2-tienilacético por el ácido alfa-sulfofenilacético 1,08 g. monosilado con trimetilsilil-2-oxazolidinona (0,5 cmol = 0,765 ml) y el ácido 7-aminocefalosporánico por el ácido 6-aminocefalosporánico 1,08 g. (0,5 cmol), se obtiene el compuesto del título con un rendimiento del 65% (1,35 g.).

EJEMPLO 75Acido 7-(alfa-sulfofenilacetamido)-cefalosporánico (Vía  
Cl-SPO)

20. Siguiendo el ejemplo 52, pero substituyendo el ácido 2-tienilacético por el ácido alfa-sulfofenilacético 1,08 g. (0,5 cmol) monosilado con trimetilsilil-2-oxazoli-

- 48 -

dinona (0,5 cmol = 0,765 ml), se obtiene la cefalosporina con un rendimiento del 61.3% (1,27 g.). - - - - -

#### EJEMPLO 76

5. Acido 6-(3-(2,6-fluoroclorofenil)-5-metil-isoxazol-4-carboxiamido)-penicilánico (sal sódica) (Vía Cl-SPO, preparado "in situ")

10. Siguiendo el ejemplo 50, pero substituyendo el ácido 3-(o-clorofenil)-5-metil-isoxazolil-4-carboxílico por el ácido 3-(2,6-fluoroclorofenil)-5-metil-isoxazol-4-carboxílico 4,088 g. (1,6 cmol), obteniéndose la penicilina sal sódica con un rendimiento del 80% (6,09 g.). - - - - -

#### EJEMPLO 77

Acido 7-(cianometilmercaptoacetamido)-cefalosporánico (Vía Cl-SPO)

15. Siguiendo el ejemplo 52, pero substituyendo el ácido 2-tienilacético por el ácido cianacético 0,55 g. (1 cmol), se obtiene la cefalosporina del título con un rendimiento del 64,3% (1,78 g.). - - - - -

#### EJEMPLO 78

20. Acido 7-mandelamida-3(1-sulfometiltetrazolil-5-mercaptometil-3-cefem-4-carboxílico (Vía Cl-SPO)

Siguiendo el ejemplo 47, pero substituyendo el aci

- 49 -

- do 1-(1H)-tetrazolilacético por el ácido mandélico 1,96 g. (0,5 cmol) y el ácido 7-amino-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazolil-2-mercaptometil)-3-cefem-4-carboxílico por el ácido 7-amino-3(1-sulfometiltetrazolil-5-mercaptometil-3-cefem-4-carboxílico 1,96 g. (0,5 cmol), obteniéndose la cefalosporina con un rendimiento del 53% (1,39 g.). - - - -
- 5.

#### EJEMPLO 79

- Acido 7-(1(H)-tetrazolilacetamido)-3-(5-terbutoxicarbonil-aminometil-1,3,4-tiadiazolil-3-mercaptometil)-3-cefem-4-  
10. -carboxílico (Vía Cl-SPO)

- Siguiendo el ejemplo 47, pero substituyendo el ácido 7-amino-3(5-metil-1,3,4-tiadiazolil-3-mercaptometil)-3-cefem-4-carboxílico por el ácido 7-amino-3-(5-terbutoxicarbonil-aminometil-1,3,4-tiadiazolil-2-mercaptometil-3-cefem-4-carboxílico 2,34 g. (0,5 cmol), se obtiene la cefalosporina con un rendimiento del 52,3% (1,51 g.). - - - - -
- 15.

#### EJEMPLO 80

- Acido 7-(1(H)-tetrazolilacetamido)-3(5-aminometil-1,3,4-tiadiazolil-2-mercaptometil-3-cefem-4-carboxílico (Vía  
20. Cl-SPO)

Siguiendo el ejemplo 47, pero substituyendo el ácido 7-amino-3(5-metil-1,3,4-tiadiazolil-2-mercaptometil)-3-cefem-4-carboxílico por el ácido 7-amino-3(5-aminometil-1,3,4-tiadiazolil-2-mercaptometil-3-cefem-4-carboxílico

- 50 -

1,84 g. (0,5 cmol), se obtiene la cefalosporina del título con un rendimiento del 55% (2,39 g.). - - - - -

#### EJEMPLO 81

5. Ácido 7-(4-metil-1,2,5-oxadiazolil-3-acetamido)-3(5-terbutoxicarbonilaminometil-1,3,4-tiadiazolil-2-mercaptometil)-3-cefem-4-carboxílico (Vía Cl-SPO)

10. Siguiendo el ejemplo 47, pero substituyendo el ácido 1(1H)-tetrazolilacético por el ácido 4-metil-1,2,5-oxadiazolil-3-acético 0,71 g. (0,5 cmol) y el ácido 7-amino-3(5-metil-1,3,4-tiadiazolil-2-mercaptometil)-3-cefem-4-carboxílico por el ácido 7-amino-3(5-terbutoxicarbonilaminometil-1,3,4-tiadiazolil-2-mercaptometil)-3-cefem-4-carboxílico 2,34 g. (0,5 cmol), se obtiene el compuesto del título con un rendimiento del 54% (1,60 g.). - - - - -

#### 15. EJEMPLO 82

Ácido 7-(tienilacetamido)-7(alfa)-metoxi-3(alfa-metoxi-p-sulfocianomoiloximetil)-3-cefem-4-carboxílico (Vía Cl-SPO)

20. Siguiendo el ejemplo 52, pero substituyendo el ácido 7-amino-cefalosporánico por el ácido 7-amino-7(alfa)-metoxi-3(alfa-metoxi-p-sulfocianomoiloximetil)-3-cefem-4-carboxílico 1,06 g. (0,5 cmol) se obtiene el compuesto del título con un rendimiento del 61% (1,02 g.). - - - - -

- 51 -

EJEMPLO 83

Acido 7-(5-metil-1,3,4-tiadiazolil-2-mercaptoacetamido)-  
-desacetoxicefalosporánico (Vía Cl-SPO)

5. Siguiendo el ejemplo 52, pero substituyendo el ácido 2-tienilacético por el ácido 5-metil-1,3,4-tiadiazolil-2-mercaptoacético 0,945 g. (0,5 cmol) y el ácido 7-aminocefalosporánico por el ácido 7-aminodesacetoxicefalosporánico 1,07 g. (0,5 cmol), se obtiene la cefalosporina del título con un rendimiento del 62% (1,25 g.). - - - -

10. EJEMPLO 84

Acido 7-(5-nitro-2-furilcarboxilamida)-3-(5-metil-1,3,4-  
-tiadiazolil-2-mercaptometil)-3-cefem-4-carboxílico (Vía Cl-SPO)

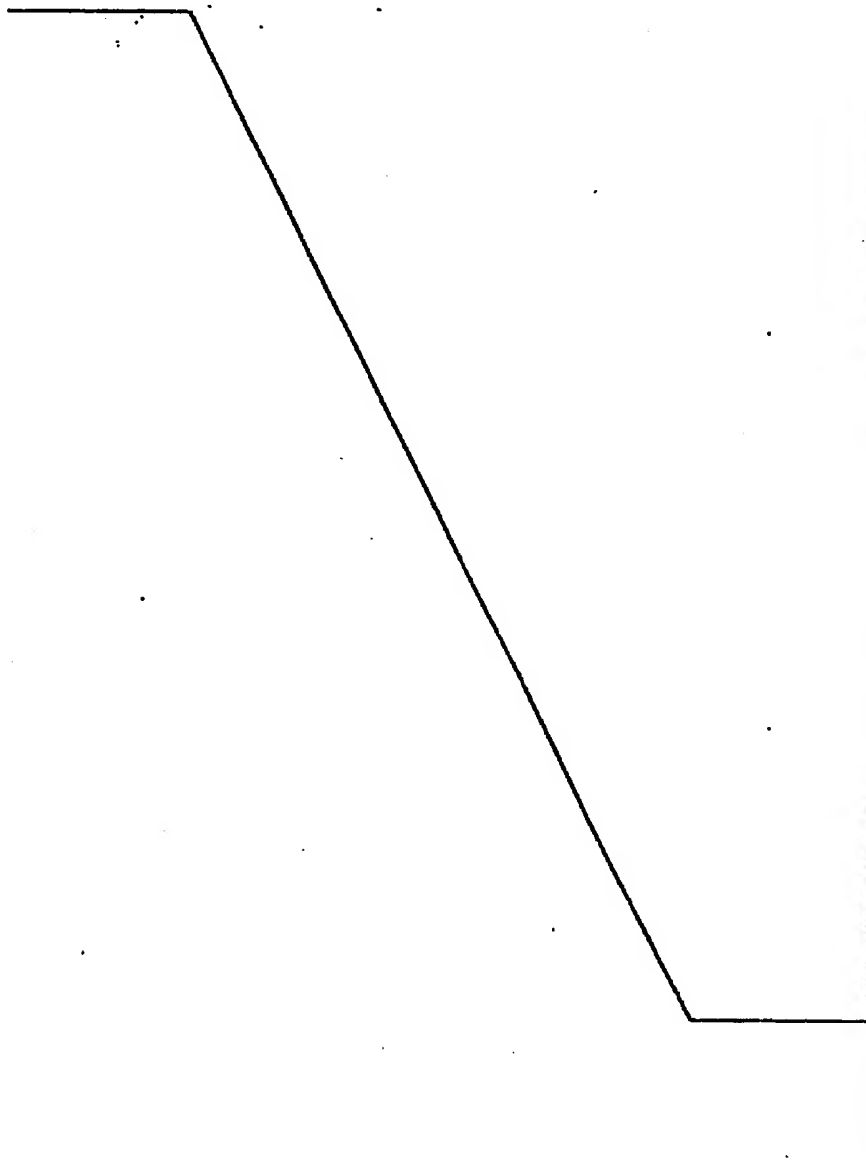
15. Siguiendo el ejemplo 52, pero substituyendo el ácido 2-tienilacético por el ácido 5-nitro-2-furilcarboxílico 0,785 g. (0,5 cmol) y el ácido 7-amino-cefalosporánico por el ácido 7-amino-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazolil-2-mercaptometil-3-cefem-4-carboxílico 1,72 g. (0,5 cmol), se obtiene el compuesto del título con un rendimiento del 60% (1,503 g.). - - - - -

20. Describas convenientemente las características de la invención, se hace constar que en la misma podrán introducirse cuantas variantes de detalle pueda aconsejar la experiencia, siempre que con ello no se desvirtúa la esen-

- 52 -

cialidad de la misma. - - - - -

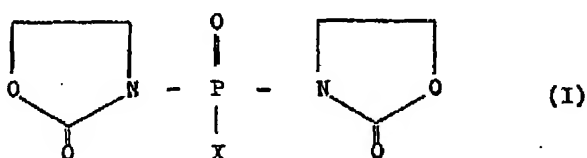
A los efectos consiguientes se declaran de novedad y propiedad para España, sus territorios y plazas de soberanía, las reivindicaciones que siguen. - - - - -



- 53 -

REIVINDICACIONES

- 1.- Procedimiento de preparación de amidas y ésteres, especialmente apropiado para la obtención de penicilinas y cefalosporinas, caracterizado porque una N,N'-bis-(3-oxazolidinil-2-ona) fosforicodiamida substituida
5. de la siguiente fórmula - - - - -



- donde X es un grupo seleccionado entre los halógenos y azido, preferentemente un átomo de cloro, se hace reaccionar con la sal de una base terciaria, preferentemente trietilamina de un ácido carboxílico, en un solvente orgánico en presencia de una amina o de un alcohol, a temperaturas comprendidas entre -5 y +20°C para obtener una amida o un éster.
- 10.

- 2.- Procedimiento de preparación de amidas y ésteres, según la reivindicación anterior, caracterizado porque una N,N'-bis-(3-oxazolidinil-2-ona)clorofosforicodiamida, se hace reaccionar con un ácido carboxílico alifático, cíclico, aromático, alcanoaromático, heterocíclico o heterobioicíclico como sal de trietilamina y a continuación
- 15.

- 54 -

con una amina o con un alcohol de compuesto alifático, cíclico, aromático, alcanoaromático, heterocíclico o heterobiofólico, para obtener una amida o un éster. - - - - -

- 3.- Procedimiento de preparación de amidas y ésteres, según la reivindicación primera, caracterizado porque una N,N'-bis-(3-oxazolidinil-2-ona)clorofosforicodiamina se hace reaccionar con una sal de trietilamina de un ácido carboxílico y a continuación con una sal de una base orgánica, un éster silílico o un éster de un ácido 6-aminopenicilánico, 7-aminocefalosporánico, 7-aminodesacetoxicefalosporánico o 7-amino, cefem-4-carboxilato-C-3' substituido, para obtener una amida. - - - - -
5. 10.

- 4.- Procedimiento de preparación de amidas y ésteres, según la reivindicación primera, caracterizado porque una N,N'-bis-(3-oxazolidinil-2-ona)clorofosforicodiamina se hace reaccionar con una sal de base orgánica terciaria preferentemente de trietilamina de un ácido penicilánico, cefalosporánico o desacetoxicefalosporánico y un alcohol, preferentemente ftalídico o hemiéster de gem-dihidroxi derivado del formaldehído o acetaldehído, para obtener un éster. - - - - -
15. 20.

5.- "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE AMIDAS Y ESTERES". - - - - -



- 55 -

Todo ello conforme se describe y reivindica en  
la presente memoria que consta de cincuenta y cinco hojas,  
foliadas y mecanografiadas por una sola de sus caras.

MADRID 20 SET. 1977

P.A. M. CURELL SUÑOL

*[Signature]*

nso